

Z. Ernährungswiss. 14, 94-101 (1975)

Groupe de Recherches de Nutrition et Diététique de l'I.N.S.E.R.M. U 59 et du
Département de Nutrition et des Maladies Métaboliques de l'Université
de Nancy I

(Directeur: Professeur G. Debray, 40, Rue Lionnois, 5400 Nancy, France)

La glycorégulation au cours des hyperlipoprotéïnémies

G. Debray, P. Drouin, L. Mejean¹⁾

Avec 2 figures et 2 tableaux

(Arrivé le 2 février 1975)

L'étude des anomalies de la glycorégulation au cours des hyperlipoprotéïnémies se situe dans le cadre particulier et complexe de la pathologie des « carrefours métaboliques ».

En effet les interrelations qui existent entre les métabolismes glucidiques et lipidiques expliquent la fréquence des perturbations lipidiques au cours du diabète sucré et celles des anomalies du métabolisme des glucides au cours des hyperlipoprotéïnémies.

L'abord physiopathologique de ces anomalies nécessite donc un protocole d'étude rigoureux qui exige la constitution de groupes homogènes de sujets.

Cette homogénéité peut être réalisée grâce à l'utilisation concomitante des diverses techniques de classification qui ont été proposées pour les hyperlipoprotéïnémies.

I - Méthodologie

A - Classification des hyperlipoprotéïnémies

Actuellement au nombre de 3, elles utilisent des méthodes soit biochimiques [De Gennes (1)] soit physico-chimiques [Fredrickson (2)] soit l'association des 2 précédentes avec la méthode d'étude de la sensibilité nutritionnelle [Debray (3, 4)].

L'étude longitudinale de sensibilité nutritionnelle (Elsn) permet de montrer la dépendance exclusive d'un ou de plusieurs nutriments de l'hyperlipoprotéïnémie. - Sa méthodologie en a été décrite antérieurement (5).

Le tableau 1 résume la correspondance qui peut être établie entre ces diverses classifications.

Dans cet article, nous distinguerons 4 types d'hyperlipoprotéïnémie:

- les hypercholestérolémies caractérisées par une élévation majeure de la cholestérolémie sérique sans modification de la triglycéridémie (type II A) et par l'absence de dépendance nutritionnelle aiguë;
- les hyperlipidémies mixtes caractérisées par une élévation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie (type II B ou III) et par une sensibilité nutritionnelle partielle;

¹⁾ Chargé de Recherches I.N.S.E.R.M.

Tableau 1. Comparaison entre les principaux modes de classification biochimique et la classification nutritionnelle (d'après Debry, à paraître).

Sensibilité	Dépendance nutritionnelle	Types biochimiques observés	Types électrophorétiques observés
Absente	Néant	Hypercholestérolémie essentielle	II _A
Totale	Glucides	Hyperglycémie endogène	IV (ou V)
	Lipides	Hyperchylomicronémie	I
	Alcool	Hyperglycérémie endogène	IV (ou V)
	Alcool + Glucides	Hyperglycérémie endogène	IV (ou V)
	Lipides + Glucides	Hyperglycérémie mixte	V
Partielle (concernant les triglycérides)	Glucides	Hyperlipidémie mixte	II _B III
	Alcool		
	Alcool + Glucides		

– les hypertriglycéridémies pures qui présentent une sensibilité nutritionnelle fréquente aux glucides ou à l'alcool.

Nous n'étudierons pas dans ce travail toutes les formes d'hyperlipoprotéinémies, et notamment les hypertriglycéridémies sensibles soit aux lipides soit au seul niveau calorique de l'alimentation. La rareté de ces formes ne nous a pas permis de réunir un nombre suffisant de sujets atteints.

B – Méthode d'étude de la glycorégulation

1° L'HGPO

a) Protocole

- Sujets à jeûn depuis 12 heures mais ayant absorbé une quantité minimum d'hydrates de carbone (250 g) pendant les trois jours précédant l'épreuve.
- Ingestion de 50 g de glucose dilué dans 200 ml d'eau.
- Prélèvements avant la prise de glucose puis toutes les demi-heures après, pendant trois heures.
- Dosage de la glycémie (méthode de Hoffman, 6) et de l'insulinémie (méthode de Halses et Randle, 7).

b) Critères de normalité

- Les résultats glycémiques de ce test sont classés en :
 - Normaux (N)
 - de type diabète latent (DL)
 - de type diabète chimique (DC).

Conformément aux critères de diagnostic proposés par le Service de la Santé Publique des États-Unis.

- Les résultats insulinémiques de ce test seront classés en:
- normaux (N)
- Hyperinsulinémiques (H)
- Hypoinsulinémiques (h).

2° L'épreuve au tolbutamide intraveineuse

a) Protocole

- Préparation diététique identique à celle de l'HGPO.
- Injection intraveineuse de 1 g de tolbutamide en trente secondes.
- Prélèvement avant l'injection puis 2, 5, 20, 30, 40, 60, 90 et 120 mn après.
- Dosages: glycémie et insulinémie.

b) Critères de normalité

Nous avons adopté ceux proposés par *Unger*, lors de la 1ère conférence de Capri (8), ce qui nous a permis d'utiliser pour les réponses glycémiques et insulinémiques la même terminologie que pour l'HGPO.

II - Résultats

A - Etude de la glycorégulation dans un groupe de sujets atteints d'hypercholestérolémie (type II A)

1° Caractéristiques de la population

- 51 sujets non diabétiques connus
- Hypercholestérolémie franche comprise entre 3 et 5 g/l (pas de sensibilité nutritionnelle): $m = 3,80 \pm 0,10$ g/l;
- 22 hommes, 29 femmes; 37 non obèses d'âge moyen 47 ans, 14 obèses d'âge moyen 51 ans.
- 42 sujets (35 non obèses, 12 obèses) ont subi une HGPO; 35 sujets (26 non obèses, 9 obèses) ont subi une épreuve au tolbutamide.

2° Résultats

Les résultats (tableau 2) appellent les remarques suivantes:

- il existe une concordance satisfaisante entre le test au tolbutamide et l'HGPO;
- la fréquence des anomalies de la glycorégulation de type diabète latent gu diabète chimique est significativement plus élevée chez les sujets hypercholestérolémiques que dans une population témoin. Cette constatation avait déjà été faite par *Schatz* (9) et par *Glueck* et *Levy* (10) sur un nombre toutefois beaucoup plus restreint de sujets.

Tableau 2. Hypercholestérolémie (résultats donnés en pourcentage)

Test pratique	Sujets	Glycémie			Insulinémie		
		N	DL	DC	N	H	h
HGPO n = 42	non obèses (n = 30)	73	20	7	43	50	7
	obèses (n = 12)	58	25	17	16	76	0
Test au Tolbutamide n = 35	non obèses (n = 26)	73	8	19	50	46	4
	obèses (n = 9)	100	0	0	66	33	0

L'anomalie essentielle est la fréquence d'un hyperinsulinisme; il n'est pas chez ces sujets l'apanage de l'obèse.

B – Etude de la glycorégulation dans un groupe de sujets atteints d'hyperlipoprotéinémie mixte

1° Caractéristiques de la population

- 21 sujets non diabétiques connus;
- hypercholestérolémie franche comprise entre 3 et 6 g, cholestérolémie moyenne 4,01 g/l;
triglycéridémie élevée compris entre 2 et 7 g, triglycéridémie moyenne 5,14 g/l
Typage électrophorétique II B (ou plus rarement III);
- 13 hommes et 8 femmes; 13 non obèses et 8 obèses. Tous les sujets ont bénéficié de l'HGPO; 17 ont eu un test au tolbutamide (12 obèses, 5 non obèses).

2° Résultats

La lecture du tableau 3 révèle la fréquence très élevée d'une part des troubles de la glycorégulation décelés par chacun des deux tests, et d'autre part de la réaction de type hyperinsulinique chez les sujets obèses et non obèses. La proportion des hypoinsulinismes est plus grande que dans la population précédente: cet état accompagne toujours une réponse glycémique de type diabétique (diabète latent ou confirmé).

C – Etude de la glycorégulation dans un groupe de sujets atteints d'hypertriglycéridémie (type IV)

L'existence d'hypertriglycéridémies sensibles aux glucides ou à l'alcool rend l'étude de la glycorégulation particulièrement intéressante dans ce groupe. Comme nous l'avons montré (3, 4, 5) la seule réduction des glucides ou la suppression de l'alcool suivant la sensibilité nutritionnelle des sujets permet d'obtenir une normalisation de la triglycéridémie. Ainsi, sans traitement médicamenteux et sans variations pondérales dont on ne pourrait assurer avec certitude l'interférence sur les voies métaboliques de la glycorégulation, il est possible de modifier le taux des lipides circulants.

1° En période d'hypertriglycéridémie

a) Sujets sensibles aux hydrates de carbone

Nous avons étudié 6 sujets non diabétiques, dont la sensibilité exclusive aux glucides a été indiscutablement prouvée par l'Elsn.

Tableau 3. Hypertriglycéridémies mixtes (résultats donnés en pourcentage)

Test	Sujets	Glycémie			Insulinémie		
		N	DL	DC	N	H	h
HGPO n = 21	non obèses (n = 13)	54	23	23	38	46	16
	obèses (n = 8)	13	37	50	0	87	13
Test au Tolbutamide n = 17	non obèses (n = 12)	42	58	0	42	33	25
	obèses (n = 5)	0	20	80	20	80	0

Tableau 4. Hypertriglycémie sensible à l'alcool
(résultats donnés en pourcentage)

Epreuve	Sujets	Glycémie			Insulinémie		
		N	DL	DC	N	H	h
HGPO (n = 36)	non obèses (n = 26)	42	31	27	42	35	23
	obèses (n = 10)	0	10	90	30	70	0
Test au Tolbutamide (n = 20)	non obèses (n = 14)	50	15	35	28	22	50
	obèses (n = 6)	0	0	100	0	67	33

– 5 hommes, 1 femme;

4 obèses, 2 non obèses;

TG moyenne = $11,95 \pm 5,6$ g/l.

A l'HGPO la courbe de glycémie est de type diabétique confirmé chez tous les obèses, de type diabétique latent chez un sujet non obèse et normal chez l'autre. Tous les sujets sauf un (obèse) présente un hyperinsulinisme lors de la charge glucosée. Le test au tolbutamide donne les mêmes résultats.

Dans les hypertriglycémies sensibles aux glucides, la fréquence des perturbations des régulations glycémiques et insulinémiques est donc élevée.

b) Sujets sensibles à l'alcool

En 1965, Arnold (11) publiait le premier cas de perturbation de la glycorégulation au cours d'une hypertriglycémie sensible à l'alcool. Nestel (12) puis De Gennes (13) et nous mêmes (14) avons confirmé ces résultats sur des séries beaucoup plus importantes.

Caractéristiques de la population

- 36 sujets non diabétiques connus;
- hypertriglycémie alcool-dépendante (triglycémie moyenne 8,87 g/l;
- 34 hommes et 2 femmes; 26 non obèses, 10 obèses;
- l'ensemble des sujets a bénéficié d'une HGPO, 20 d'entre eux d'un test au tolbutamide.

Résultats (tableau 4)

- Aucun de sujets obèses ne présente une réponse glycémique normale;
- la proportion de courbes d'hyperinsulinisme est forte (35 % chez les sujets de poids normal, 70 % chez les obèses);

Tableau 5. Fréquence comparée des anomalies de la glycorégulation et de l'insulino-sécrétion

Types d'hyperlipoprotéinémies	Glycémie				Insuline			
	HGPO		Tolbut- amide		HGPO		Tolbut- amide	
	N0	0	N0	0	N0	0	N0	0
Hypercholestérolémies	27	42	27	0	57	76	50	33
Hyperlipidémies mixtes	46	87	58	100	62	100	58	80
Hypertriglycémies pures	58	100	50	100	58	70	72	100

- chez les sujets de poids normal, 25 % des réponses sont de type hypoinsulinémique;
- enfin il existe une bonne concordance entre les résultats fournis par l'HGPO et par l'épreuve au tolbutamide.

2° Etude dynamique de la glycorégulation et de l'insulinosécrétion avant et après réduction de l'hypertriglycéridémie

L'étude de la glycorégulation développée dans le paragraphe précédent met en évidence la coexistence de deux anomalies métaboliques fondamentales, une hypertriglycéridémie endogène majeure d'une part, et un hyperinsulinisme d'autre part.

Etablir une filiation entre ces deux anomalies est tentant; généralement [Davidson (17), Biermann (17)] on considère l'hyperinsulinisme comme primitif; c'est pourquoi, nous avons étudié chez les sujets présentant une hyperlipoprotéinémie de type IV le devenir des troubles de la glycorégulation lorsque l'anomalie lipidique est réduite sans variation pondérales, par un régime adapté à la sensibilité nutritionnelle de l'affection.

Ainsi chez 13 sujets, présentant une hypertriglycéridémie pure alcoolo-dépendante ($n = 7$) ou glucido-dépendante ($n = 6$). Nous avons pratiqué deux hyperglycémies provoquées, l'une en phase hyperlipoprotéinémique l'autre après réduction de l'anomalie lipidique à l'issue d'un régime excluant (alcool) ou réduisant (glucide) le nutriment électivement incriminé. Une préparation diététique correcte permet d'assurer une réponse pancréatique physiologique lors des épreuves de charge en glucose. En effet, chez les sujets alcoolo-dépendants la ration glucidique n'exerçant aucun effet sur la triglycéridémie, a pu être maintenue ou portée à 250 g par jour durant les 3 jours précédant l'épreuve. Chez la malades glucido-

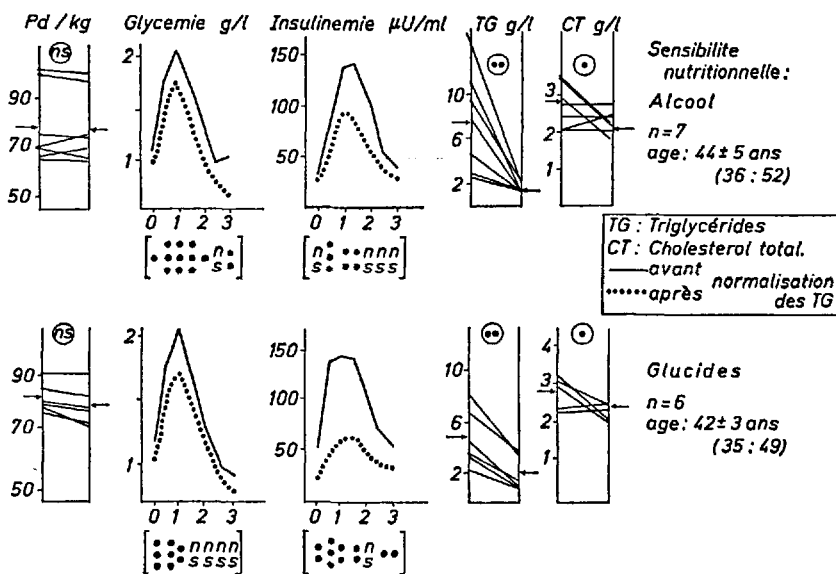


Fig. 2.

dépendants, pendant les 3 jours précédant l'HGPO, la ration en hydrates de carbone a été relevée à 250 g par jour. Cette ration assure une réponse pancréatique normale, mais la brièveté du temps d'administration ne permet pas la réinduction d'une hypertriglycémie. Les résultats sont les suivants (figure 1):

- le poids a légèrement varié entre les deux épreuves mais de façon non significative;
- la triglycémie anormale au cours du premier test était normalisée lors du second (les flèches sur la figure 1 indiquent les moyennes de chaque paramètre décrit individuellement).

Les courbes d'hyperglycémie provoquée sont de type diabète chimique avec hyperinsulinisme en phase hypertriglycémique; par contre la tolérance glucosée est améliorée et l'hyperinsulinisme est réduit significativement en phase normotriglycémique.

Ces résultats appellent les commentaires suivants:

- Dans l'étude comparative des résultats obtenus lors des deux tests, il faut analyser le comportement des facteurs susceptibles d'entraîner des modifications de la réponse insulinaire. Dans nos conditions de travail 4 facteurs seulement sont à retenir:
 - le poids
 - le ration glucidique 3 jours avant l'épreuve
 - l'influence de l'alcool
 - le taux de triglycéride.

La méthodologie adoptée assure une stabilité des deux premiers facteurs.

Par ailleurs (15) nous avons pu vérifier que l'éthanol n'exerçait aucune action sur l'insulino-sécrétion, l'ingestion de boissons alcoolisées n'explique donc pas l'hyperinsulinisme observé lors de la première HGPO.

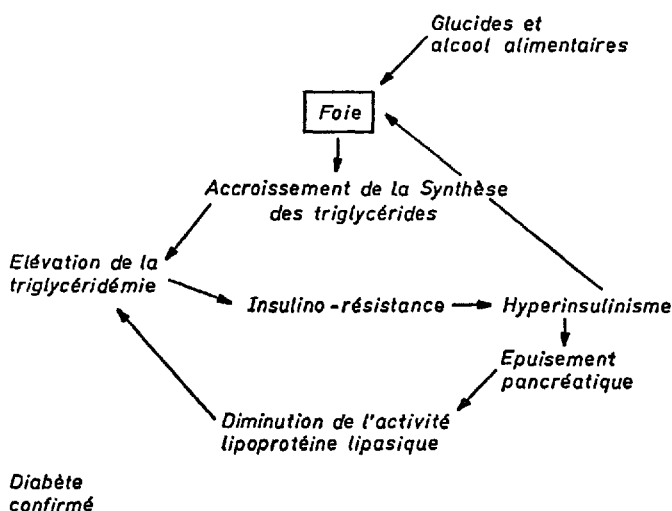


Fig. 2.

Résumé

Cette étude nous paraît démontrer les points suivants:

- 1° Les perturbations de la glycorégulation sont plus fréquemment rencontrées dans les hyperlipoprotéinémies qu'on ne le pensait.
- 2° L'hyperinsulinisme accompagne, lors du test de charge en glucose les 3 types de réponse glycémique (réponse normale, diabète latent ou diabète confirmé) alors que l'hypoinsulinisme n'accompagne que des réponses de type diabétique.
- 3° La fréquence des troubles est d'autant plus importante que l'hyperlipoprotéinémie comporte une hypertriglycéridémie: fréquence plus forte dans les hypertriglycéridémies pures dans les hyperlipidémies mixtes et que dans les hypercholestérolémies (tableau 5).
- 4° Ces perturbations s'observent non seulement chez les obèses mais aussi chez les non obèses; l'obésité constitue un facteur aggravant.
- 5° Les tests au glucose et au tolbutamide donnent des résultats concordants.
- 6° L'hyperinsulinisme fréquemment observé semble secondaire à l'hypertriglycéridémie.
- 7° Ces résultats peuvent suggérer une filiation hypertriglycéridémie diabète sucré que nous schématisons ci-après (figure 2).

Bibliographie

1. de Gennes, J. L., Les hyperlipidémies idiopathiques. Proposition d'une classification simplifiée. *P. M.*, **79**, 791-795 (1971). – 2. Fredrickson, D. S., R. S. Lees, A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* **31**, 321-327 (1965). – 3. Debry, G., J. Laurent, P. Cherrier, D. Guisard, J. P. Gonand, Etude du métabolisme des glucides au cours des hyperlipémies dites essentielles. *Journ. ann. de diabétologie*, p. 213-228 (Paris 1968). – 4. Debry, G., P. Drouin, Diététique des hyperlipémies et des hypercholestérolémies. *Rev. Prat.* **20**, 849-865 (1970). – 5. Debry, G., P. Drouin, D. Guisard, L. Mejean, La classification diététique des hyperlipidémies. In: *La Via Metabolica dell'Atherogenesis*, N. Melchionda ed. p. 397-418 (Milan 1972). – 6. Hofman, J. W., Rapid photo electric method for determination of glucose in blood and urine. *Biol. Chem.* **120**, 51-54 (1937). – 7. Hales, C. N., P. J. Randle, Immuno-assay of insulin with insulan antibodies precipitate. *Biochem. J.* **88**, 137-146 (1963). – 8. Creutzfeld, W., A. Czyzyk, On the intravenous tolbutamide test. *Ier Capri Conférence* (1967) (Milan, 1967), p. 268. – 9. Schatz, I. J., Classification of primary hyperlipidemia. *J. Amer. Med. Ass.* **210**, 701-704 (1969). – 10. Glueck, C. J., R. I. Levy, D. S. Fredrickson, Immunoreactive insulin, glucose tolerance and carbohydrate inducibility in types II, III, IV and V hyperlipoproteinemia. *Diabetes* **81**, 739-747 (1969). – 11. Arnold, P. C., Alcohol dependant hyperlipemia: a report of a case and a discussion of the possible mechanisms. *Med. J. Aust.* **2**, 823-833 (1964). – 12. Nestel, P. J., E. Z. Hirsch, Mechanism of alcohol induced hypertriglyceridemia. *J. Lab. Clin. Med.* **66**, 357-365 (1965). – 13. de Gennes, J. L., P. Thomopoulos, J. Truffert, B. Labrousse de Tregomain, Hyperlipémies dépendantes de l'alcool. *Nutr. Metab.* **14**, 141-158 (1972). – 14. Debry, G., P. Drouin, D. Guisard, L. Mejean, La classification diététique des hyperlipidémies. In: *G. Labo, L. Barbara, N. Melchionda, La Via Metabolica dell'Atherogenesis*, pp. 397-418 (Milan, 1972). – 15. Debry G., P. Drouin, D. Guisard, L. Mejean, Perfusions utilisées en réanimation et insulino-sécrétion in: *Problèmes de Réanimation. Spei* ed. Paris, p. 867-883 (1972). – 16. Davidson, P. C., M. J. Albrink, Abnormal plasma insulin response with high plasma triglycerides independant of clinical diabetes or obesity. *J. Clin. Invest.* **45**, 1000 (1966). – 17. Bierman, E. L., Insuline and Hypertriglyceridemia. *Isr. J. Med. Sci.* **8**, 303-307 (1972).

L'adresse de l'auteur:

Professeur G. Debry, 40 Rue Lionnois, 54000 Nancy, France